



UR171796853
CLIENTE 748
DDEADEA 1490196

2 do
Cuerpo

EXPLE.

15645-16.6



Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

La vacuna antigripal tetravalente (QIV) es una suspensión inyectable que se presenta en jeringas prellenadas. Cada jeringa contiene una dosis de 0,5 mL.

La QIV es una suspensión estéril de una mezcla de dos cepas del virus de la gripe tipo A (subtipo H1N1 y subtipo H3N2) y dos cepas del virus de la gripe tipo B (linajes Yamagata y Victoria) formulada con solución salina tamponada con fosfato (PBS), que es el excipiente actual de Sanofi Pasteur para su vacuna antigripal trivalente estacional, para uso intramuscular (TIV). Los cuatro principios activos (DS) y el excipiente se presentan en la sección 3.2.P.1 Descripción y composición del producto farmacéutico.

1 Principio activo

El producto farmacéutico (DP) consiste en la asociación de cuatro DS y el excipiente. Los cuatro DS son virus de la gripe fraccionados e inactivados correspondientes a las cuatro diferentes cepas de viriones de la gripe definidas cada temporada según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Cada siembra viral se cultiva en huevos de gallina embrionados, se fracciona con octoxinol 9 y se inactiva con solución de formaldehído para obtener el DS.

El proceso para obtener los cuatro DS se describe en la sección 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso, cosecha y propagación viral y en la sección 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso, Elaboración del principio activo.

La composición de las cepas de las vacunas antigripales se modifica periódicamente para tener en cuenta los cambios en los virus prevalentes que provocan la gripe (vea la sección 3.2.S.2.3 Control de materiales: fuente, Historia y generación de la cepa vacunal viral). La OMS recomienda cepas anuales y los fabricantes deben solicitar licencias todos los años debido a los cambios en las cepas. El contenido objetivo de antígeno [hemaglutinina (HA)] de cada cepa del virus de la gripe en el producto vacunal final es de 15 µg/dosis.

2 Excipientes


El excipiente es una solución PBS que contiene cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato disódico dihidrato, dihidrogenofosfato de potasio y agua para inyectables (WFI).

La elección del excipiente se basa en las propiedades de su tampón, que le dan estabilidad al pH del producto farmacéutico. Además, la solución PBS es una solución salina inocua e isotónica que se puede inyectar sin ningún efecto secundario adverso.

Las propiedades fisicoquímicas y biológicas del producto farmacéutico se verifican mediante las pruebas de liberación, que pueden ser indicadoras de cualquier incompatibilidad entre los cuatro DS y el excipiente (vea la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones).



Además, entre estos indicadores también se les da seguimiento a varias propiedades, como el pH y el aspecto, durante los estudios de estabilidad (vea la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad).



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sección 3.2.P.3.2 Fórmula del lote

Índice


Lista de tablas	2
1 Fórmula de los lotes.....	3
2 Tamaño del lote	4
2.1 Producto final a granel	4
2.2 Producto llenado	4



Lista de tablas

Tabla 1: Ejemplo de fórmula de elaboración de lotes para un PFAG de 400 L de QIV (lote FDV02328).....3

Tabla 2: Fórmula del lote de solución PBS4


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

1 Fórmula de los lotes

En este documento se describe la fórmula para preparar el producto final a granel (PFAG) a partir de los principios activos (DS) cepa A/H1N1 del virus de la gripe, cepa A/H3N2 del virus de la gripe, cepa B/del linaje Victoria del virus de la gripe, cepa B/del linaje Yamagata del virus de la gripe, y los excipientes. La cantidad mezclada de los componentes de la fórmula varía según el título de antígeno hemaglutinina (HA) de los lotes de DS.

La Tabla 1 muestra un ejemplo de fórmula de elaboración de lotes para un lote de 400 L de PFAG.

La fórmula del lote para un litro de solución salina tamponada con fosfato (PBS) se presenta en la Tabla 2.

Tabla 1: Ejemplo de fórmula de elaboración de lotes para un PFAG de 400 L de QIV (lote FDV02328)

Ingrediente	Referencia a las normas de calidad	Índice	Cantidad (mL)*
4 DS de la vacuna antigripal que contienen: A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) FA516286	Ph. Eur. 0158 "Vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivado)".	235 µg/mL de antígeno HA †	56 150
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) FA495333		183 µg/mL de antígeno HA †	69 950
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) FA495977		199 µg/mL de antígeno HA †	68 350
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) FA492930		156 µg/mL de antígeno HA †	89 750
Excipiente: PBS 1 x C	Estándar interno	N/A‡	c.s.p. 400 000

* Volumen definido para obtener una cantidad teórica de 15 µg de antígeno HA por dosis (0,5 mL) para cada cepa, comprendiendo la cantidad de excedente (es decir, del 7 al 23 % para las cepas A y B) (vea la sección 3.2.P.2.2 Producto farmacéutico). El excedente para cada cepa se define a continuación:

- Para la cepa A/ California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), se define el volumen de 56 150 mL para obtener 16,5 µg de antígeno HA por dosis (0,5 mL) es decir, el 10 % de excedente.
- Para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), se define el volumen de 69 950 mL para obtener 16 µg de antígeno HA por dosis (0,5 mL), es decir, el 7 % de excedente.
- Para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), se define el volumen de 68 350 mL para obtener 17 µg de antígeno HA por dosis (0,5 mL) es decir, el 13 % de excedente.
- Para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), se define el volumen de 89 750 mL para obtener 17,5 µg de antígeno HA por dosis (0,5 mL) es decir, el 17 % de excedente.

† Los títulos de antígeno HA utilizados para esta formulación se obtienen de repetir las pruebas de contenido de antígeno HA antes de la formulación.

‡ N/A: No se aplica



Tabla 2: Fórmula del lote de solución PBS

Componente	Solución PBS 1 x C Cantidad por litro	Referencia a las normas de calidad
Cloruro de sodio	8,00 g	Ph. Eur. 0193, edición actual
Cloruro de potasio	0,20 g	Ph. Eur. 0185, edición actual
Hidrogenofosfato disódico dihidrato	1,15 g	Ph. Eur. 0602, edición actual
Dihidrogenofosfato de potasio	0,20 g	Ph. Eur. 0920, edición actual
Agua para inyectables	c.s.p. 1004 g*	Ph. Eur. 0169, edición actual

* La densidad de masa de la PBS es de 1,004 g/cm³ a +20 °C.

2 Tamaño del lote

2.1 Producto final a granel

Los tamaños de lote del PFAG son de 400 L y 1000 L.

2.2 Producto llenado

Los lotes de PFAG, cuyo tamaño de lote es de 400 L o 1000 L, se pueden llenar en uno o varios lotes de FP de tamaño variable.

El tamaño teórico máximo de los lotes de producto llenado (FP) es de 1 000 000 unidades en la planta de VDR y 800 000 unidades en la planta de Le Trait, Sanofi Winthrop Industrie.



SANOFI



TO WHOM IT MAY CONCERN

Marcy l'Etoile, 03 June 2016

Vaxigrip Tetra®

The batch number system used for commercial batches of Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV) is described hereafter.

Batch Number System for Seed Lot, Drug Substance and Final Bulk Product – QIV Commercial Batches

The batch numbering system has been designed to give a unique and non-descriptive sequence of characters for each seed lot, drug substance, and final bulk product batch manufactured by Sanofi Pasteur SA (France).

The batch number is used in all documents and systems to track each batch all along the manufacturing, quality and supply chain processes.

Each batch number is composed of eight alphanumeric characters based on the following model LLDDDDDD¹. Description of the characters is given hereafter.

- The first two characters are two capital letters which are FA (then FB will be used) ;
- The six characters which followed the two capital letters are chronological six-digit number.

Example of batch number: FA413887

Batch Number System for Filled Product and Finished Product - QIV Commercial Batches

The batch numbering system presented hereafter and used for Filled Product and Finished Product applies since 01/01/2016. This numbering system will apply to the QIV commercial batches.

The batch numbering system has been designed to give a unique reference number for each filled product and finished batch manufactured by Sanofi Pasteur SA (France). The batch number is used in all quality documents and systems to track each batch all along the manufacturing, quality and supply chain processes.

¹ L : Letter in Capital
D : digit number

1

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



SANOFI

Each batch number of finished product batch is composed of seven alphanumeric characters based on the following model **LDLDDDL**¹. Description of each character is given hereafter.

- 1) The first five characters correspond to the filled product batch number which is composed as follows:
 - The first character is a capital letter which indicates the packaging year of the filled product batch into its final containers (N for 2016, P for 2017 ...). The letters O, Q, S and I are excluded ;
 - The second character is a digit number corresponding to the filling site;
 - The third character is a capital letter from A to Z. The letters I and O are excluded;
 - The fourth and fifth characters are a chronological digit numbers from 00 to 99.

Example of filled product batch: **N3A12**

- N = batch was manufactured in 2016
- 3 = batch was manufactured in Val de Reuil filling site
- A12 = chronological number of batches manufacturing in Val de Reuil site

The filled product batch number is printed on primary packaging label of the batch. This filled product batch number is also mentioned on the Certificate of Analysis, the release protocol as well as on the European Batch Release

- 2) The sixth and seventh characters correspond to the finished batch number which is composed as follows:
 - The sixth character is a digit number corresponding to the chronological index (-1; -2; -3 ...) of the different secondary packaged batches sequentially manufactured from the same filled product batch.
 - The seventh character is a capital letter corresponding to the secondary packaging site.

In our example, the batch **N3A122V** is

- N3A12: batch number of the filled product batch
- N3A122: corresponds to the second packaged batch issued from the filled product batch N3A12
- V: corresponds to Val de Reuil site which is the secondary packaging site.

This finished product batch number is printed on the outer box. This batch number is to be considered in case of technical complaints or pharmacovigilance event.

Raphaële PAUME
Pharmaceutical Affairs Manager
Sanofi Pasteur S.A.

2

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sección 3.2.P.2.2 Producto farmacéutico

Índice

Lista de tablas	2
1 Desarrollo de la formulación.....	3
1.1 Elección de la forma farmacéutica.....	3
1.2 Elección de la formulación	3
1.2.1 Comparación de la formulación clínica y de la formulación industrial de la QIV.....	3
2 Excedentes.....	7
3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas.....	7
3.1 Antígeno HA.....	7
3.2 Excipiente	7



Lista de tablas

Tabla 1: Comparación de los componentes de la formulación clínica y de la formulación industrial de la QIV5


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

1 Desarrollo de la formulación

La vacuna antigripal tetravalente (QIV) está formulada como suspensión estéril para administración por vía intramuscular (IM). El objetivo del programa de desarrollo farmacéutico para esta vacuna antigripal fue crear una vacuna antigripal tetravalente de viriones fraccionados e inactivados segura e inmunógena, que mantenga su calidad durante todo el período de validez y en una forma de fácil administración y adecuada para el proceso de elaboración.

En esta sección se destaca la evolución entre la formulación clínica y la formulación final del producto farmacéutico (DP).

1.1 Elección de la forma farmacéutica

La dosis de QIV es de 15 µg de antígeno hemaglutinina (HA) para cada cepa por dosis del producto. Se presenta en una jeringa monodosis que contiene una dosis de 0,5 mL.

La elección de esta forma farmacéutica está basada en monografía n.º 0158 de la Ph. Eur., edición actual, sobre la vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivada) y en la experiencia obtenida por Sanofi Pasteur con su vacuna antigripal trivalente (TIV) estacional para administración intramuscular.

1.2 Elección de la formulación

La QIV es una mezcla de dos cepas del virus de la gripe de tipo A (H1N1 y H3N2) y dos cepas del virus de la gripe de tipo B (linaje Victoria y linaje Yamagata) formulada con solución salina tamponada con fosfato (PBS). La formulación detallada de la QIV se presenta en la sección 3.2.P.1 Descripción y composición del producto farmacéutico.

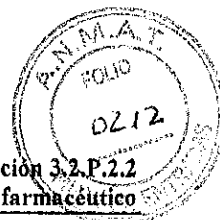
Las cepas que se utilizarán para la formulación de la QIV estacional serán las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), lo que permitirá prever una compatibilidad exacta entre la composición de la vacuna y las cepas circulantes (vea la sección 3.2.S.2.3 Control de materiales, Fuente, historia y generación de la cepa vacunal viral).

La decisión de utilizar solución PBS como excipiente se basa en la experiencia obtenida por Sanofi Pasteur, Francia, con su TIV.

1.2.1 Comparación de la formulación clínica y de la formulación industrial de la QIV

Debido a las variaciones estacionales del antígeno gripal, reflejadas en las recomendaciones anuales de la OMS y de la EMA, sobre la selección de las cepas del virus de la gripe, se utilizaron distintas cepas del virus de la gripe durante el desarrollo del producto.

Para los estudios clínicos GQM01, GQM04 y el estudio no clínico DART (Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo), se utilizaron las cepas A/H1N1, A/H3N2 y el linaje B/Victoria, de



conformidad con la composición de las vacunas antigripales recomendada por la OMS para la temporada de gripe 2011-2012 en el hemisferio norte (HN). Puesto que no hubo recomendación de la OMS para la formulación de la QIV en 2011-2012, la elección de la cepa B alternativa, derivada del linaje Yamagata, se basó en la última cepa circulante de este linaje. Esta cepa fue recomendada por la OMS para su uso durante la temporada de gripe 2008-2009 en el hemisferio norte (NH) y para la temporada 2009 en el hemisferio sur (SH).

Las cepas utilizadas para la formulación de los lotes utilizados en los estudios clínicos GQM01 y GQM04 y en el estudio no clínico de seguridad (DART) son las siguientes:

- cepa A/H1N1, A/California/7/2009 (NYMC X-179A);
- cepa A/H3N2, A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187);
- cepa B/linaje Victoria, B/Brisbane/60/2008;
- cepa B/linaje Yamagata, B/Florida/4/2006.

Para los estudios clínicos GQM02, GQM09, GQM11 y los estudios no clínicos (estudios de farmacología en ratones, estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo, estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria), las cepas utilizadas cumplían con las recomendaciones de la OMS para la formulación de la QIV al momento de la realización de cada estudio clínico:

- Las cepas utilizadas para la formulación del lote utilizado en los estudios clínicos GQM02 y GQM09 corresponden a la temporada de gripe 2013-2014 en el HN;
- Las cepas utilizadas para la formulación de los lotes utilizados en el estudio clínico GQM11 y en los estudios no clínicos (estudio de farmacología en ratones, estudio de toxicidad de dosis repetidas, estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria) corresponden a la temporada de gripe 2014-2015 del NH.

Para las temporadas de gripe indicadas anteriormente, las recomendaciones de la OMS permanecen sin cambios; las cepas virales recomendadas y que se utilizaron para la formulación de los lotes clínicos correspondientes son las siguientes:

- cepa A/H1N1, A/California/7/2009 (NYMC X-179A);
- cepa A/H3N2 - A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A);
- cepa B/linaje Yamagata, B/Massachusetts/2/2012;
- cepa B/linaje Victoria, B/Brisbane/60/2008.

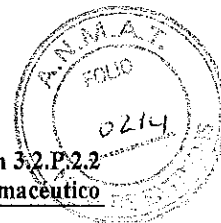
Los lotes utilizados en los estudios clínicos y no clínicos, así como las diferencias entre los lotes, se describen en la Tabla 1.



Tabla 1: Comparación de los componentes de la formulación clínica y de la formulación industrial de la QIV

Número de lote	Escala de elaboración	Utilización del lote	Escala del lote	Composición de la formulación	Dosificación
S4361 S4362 S4363	Industrial	Estudios clínicos de fase III GQM01 y GQM04	100 L	Cepa del virus de la gripe tipo A/H1N1, virión fraccionado, inactivado: A/California/7/2009 (NYMC X-179A)*	15 µg de antígeno HA/dosis por cada cepa
				Cepa del virus de la gripe tipo A/H3N2, virión fraccionado, inactivado: A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) *	
				Cepa del virus de la gripe tipo B (linaje Victoria), virión fraccionado, inactivada: B/Brisbane/60/2008 *	
				Cepa del virus de la gripe tipo B (linaje Yamagata), virión fraccionado, inactivada: B/Florida/4/2006 *	
				Solución PBS	
S4443	Industrial	Estudios clínicos de fase III GQM02 y GQM09	400 L	Cepa del virus de la gripe tipo A/H1N1, virión fraccionado, inactivado: A/California/7/2009 (NYMC X-179A) †	15 µg de antígeno HA/dosis por cada cepa
				Cepa del virus de la gripe tipo A/H3N2, virión fraccionado, inactivado: A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) †	
				Cepa del virus de la gripe tipo B (linaje Victoria), virión fraccionado, inactivada: B/Brisbane/60/2008†	
				Cepa del virus de la gripe tipo B (linaje Yamagata), virión fraccionado, inactivada: B/Massachusetts/2/2012 †	
				Solución PBS	
FDNC1059	Industrial	Estudio no clínico de seguridad (DART)	400 L	Las mismas cepas que las utilizadas para los estudios clínicos de fase III GQM01 y GQM04 †	15 µg de antígeno HA/dosis por cada cepa
				Solución PBS	


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.



Número de lote	Escala de elaboración	Utilización del lote	Escala del lote	Composición de la formulación	Dosificación
S4456 S4457 S4458	Industrial	Estudio clínico de fase III GQM11 Estudios no clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Estudio de farmacología en ratones • Estudio de toxicidad de dosis repetidas • Estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria Estudios de validación del proceso	400 L	Las mismas cepas que las utilizadas para los estudios clínicos de fase III GQM02 y GQM09 † Solución PBS	15 µg de antígeno HA/dosis por cada cepa

* Los principios activos (DS) se elaboraron con el proceso de elaboración inicial del DS, con un factor de dilución establecido en 1,7 (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración)

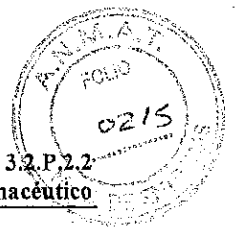
† El DS se elaboró con el proceso de elaboración final del DS, con un factor de dilución establecido en 1,2 (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración)

Como se muestra en la Tabla 1 los lotes clínicos y no clínicos tienen la misma dosis que la formulación industrial que se describe en la sección 3.2.P.1 Descripción y composición del producto farmacéutico.

Inicialmente, los lotes de QIV se formularon con DS elaborado según el proceso inicial. Para obtener el contenido de HA deseado de 15 µg de cada cepa gripal por dosis, se seleccionaron los lotes de DS basándose en su alto contenido de antígeno HA. Los lotes correspondientes de QIV se utilizaron para los estudios clínicos de inmunogenicidad y seguridad en adultos y adultos mayores (GQM01 y GQM04); estos estudios no se consideran fundamentales para evaluar la inmunogenicidad de la QIV, aunque se toman en cuenta para la evaluación de la seguridad de la QIV.

Luego, solo se utilizaron los lotes de DS elaborados según del proceso final para los lotes de QIV que participaron en los estudios clínicos de seguridad e inmunogenicidad en niños (GQM02 y GQM09) y el nuevo estudio clínico de seguridad e inmunogenicidad en adultos y adultos mayores (GQM11); estos estudios se consideran fundamentales para evaluar la inmunogenicidad de la QIV en niños, adultos y adultos mayores, así como para la evaluación de su seguridad. Este proceso final de DS se utilizará también para la formulación de los futuros lotes comerciales de QIV.

Estos lotes se presentaron en la jeringa prellenada con aguja acoplada que se describe en la sección 3.2.P.1 Descripción y composición del producto farmacéutico.



2 Excedentes

Los lotes se formulan para obtener el contenido de antígeno HA objetivo esperado en la vacuna al final de la vida útil. Para el lote utilizado en los estudios clínicos GQM02 y GQM09, los objetivos de formulación se basaron en los objetivos comerciales de la TIV, debido a los resultados de estabilidad limitados obtenidos con los lotes de QIV producidos con el proceso final del DS. Para los lotes utilizados en el estudio clínico GQM11 y las validaciones del proceso de DP, se analizaron los datos de estabilidad observados para el lote utilizado en los estudios clínicos GQM02 y GQM09 (ya que no se produjo ningún cambio de cepa) y se disminuyeron ligeramente los objetivos de formulación. Para los lotes comerciales, los objetivos de formulación se determinarán dentro del excedente al comienzo de cada temporada.

El excedente para la QIV se establece entre 7 % y 23 % para las cepas A y B: el excedente mínimo de 7 % (correspondiente a 16 µg/dosis) es el excedente más bajo aplicado en el estudio clínico GQM11, y el excedente máximo de 23 % (correspondiente a 18,5 µg/dosis) es el excedente más alto aplicado en los estudios clínicos GQM02 y GQM09.

3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas

3.1 Antígeno HA

La potencia de la vacuna se evalúa por medio de la medición del contenido de antígeno HA que se origina a partir de las cepas gripales. Según la monografía 0158 de la Ph. Eur., edición actual, el contenido antigénico del antígeno HA (de cada una de las cuatro cepas) se determina por inmunodifusión radial simple (SRID) utilizando un antisuero policlonal dirigido contra el antígeno (para obtener más información, vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos).

3.2 Excipiente

La solución PBS utilizada como excipiente permite estabilizar el pH del producto farmacéutico. Además, la PBS es una solución salina inocua e isotónica que se puede inyectar sin ningún efecto secundario adverso.



Sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños


Índice

Lista de tablas	3
Lista de figuras	4
1 Introducción	5
2 Materiales de origen biológico	5
2.1 Lista de materiales biológicos utilizados en la elaboración del DS.....	5
2.2 Obtención y pruebas de los materiales biológicos.....	6
2.2.1 Huevos fertilizados de criaderos de gallinas SPF.....	6
2.2.2 Huevos embrionados provenientes de criaderos sanos.....	6
2.2.3 Cepas gripales.....	9
3 Agentes extraños no virales	9
3.1 Agentes extraños bacterianos.....	9
3.2 Micoplasmas	10
3.3 Agentes de encefalopatía espongiforme transmisible.....	12
4 Agentes extraños virales	12
4.1 Principio.....	13
4.2 Virus de la gripe para presiembra	15
4.3 Estudios de eliminación de agentes virales extraños	16
4.3.1 Eliminación de virus extraños mediante el paso de fraccionamiento.....	16
4.3.1.1 Virus con envoltura.....	16
4.3.1.2 Virus sin envoltura.....	20
4.3.2 Inactivación del virus de la leucosis aviar.....	21
4.3.3 Fraccionamiento e inactivación de los virus gripales.....	22
4.4 Conclusión	23
5 Proceso y entorno de elaboración	23



6 Pruebas de seguridad en etapas adecuadas de la producción.....25

7 Conclusión.....26




ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Lista de tablas

Tabla 1: Materiales de inicio de origen biológico	5
Tabla 2: Virus aviares extraños potencialmente presentes en los huevos de gallina fertilizados de criaderos SPF o en los huevos embrionados provenientes de criaderos sanos y control implementado	7
Tabla 3: Factores de reducción del título de <i>Mycoplasma gallisepticum</i>	10
Tabla 4: Factores de reducción del título de <i>Mycoplasma Synoviae</i>	12
Tabla 5: Virus extraños humanos de la muestra clínica	16
Tabla 6: Virus extraños	18
Tabla 7: Factores de reducción después de 60 minutos de tratamiento con octoxinol 9.....	19
Tabla 8: Factores de reducción después de 60 minutos con concentraciones reducidas de octoxinol 9.....	19
Tabla 9: Factores de reducción del título del virus de la leucosis aviar.....	22
Tabla 10: Panorama de las pruebas de seguridad durante el proceso de elaboración de la vacuna antigripal.....	25



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Lista de figuras

Figura 1: Diagrama de flujo que indica el punto de ingreso de los materiales de origen biológico.

..... 14


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

1 Introducción

En esta sección se describe el riesgo del posible ingreso de un agente extraño (viral o no viral) en la preparación del lote de siembra de la vacuna antigripal y/o en el proceso de elaboración del principio activo (DS). Es importante destacar que no se utiliza ningún material de origen biológico (que no sean los DS que se mencionan a continuación) en la elaboración del producto farmacéutico (DP).

2 Materiales de origen biológico

2.1 Lista de materiales biológicos utilizados en la elaboración del DS

En la Tabla 1 se presenta un panorama de todos los materiales biológicos utilizados durante la elaboración del DS.

Tabla 1: Materiales de inicio de origen biológico

Material	Origen	País de origen	Fabricante	Paso de elaboración	Función
Huevos fertilizados sin patógenos específicos (SPF)	Gallinas SPF*	Estados Unidos de América y Hungría	Charles River Laboratories	Producción del lote de siembra maestro (MSL), lote de siembra intermedio (ISL) y lote de siembra de trabajo (WSL)	Sustrato para la multiplicación del virus
		México	ALPES		
		Alemania	VALO BioMedia		
Huevos embrionados	Gallinas de criaderos sanos	Francia	CAIF	Producción del DS	Sustrato para la multiplicación del virus
		Francia	DAVIET		
		Francia	OVOLAB		
		Francia	OVOPHARM		
		Países Bajos	VERBEEK		
Cepa gripal	Vea la sección 3.2.S.2.3 Fuente, historia y generación de las cepas virales vacunales	/	/	Producción del MSL	Virus

* SPF: sin patógenos específicos.



2.2 Obtención y pruebas de los materiales biológicos

2.2.1 Huevos fertilizados de criaderos de gallinas SPF

Para la preparación de la siembra viral (MSL, ISL y WSL), se utilizan huevos fertilizados de gallinas de criaderos SPF. Tanto los criaderos de gallinas como los huevos han de ser SPF.

Todos los huevos utilizados cumplen con los requisitos del método 5.2.2 "Criaderos de pollos sin patógenos específicos para la producción y control de calidad de vacunas" de la Ph. Eur., edición actual y, por lo tanto, las gallinas ponedoras se analizan para detectar todos los virus aviares relevantes (vea la Tabla 2). Además, los huevos SPF embrionados se desinfectan con H₂O₂.

El control de los huevos fertilizados de gallinas de criaderos SPF se describe en la sección 3.2.S.2.3 Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico.

El riesgo de que un virus extraño ingrese en el proceso de producción por medio de estos huevos se considera bajo.

2.2.2 Huevos embrionados provenientes de criaderos sanos

Los huevos de gallina embrionados provenientes de criaderos sanos se utilizan para preparar el DS. La gestión de riesgos aplicada por Sanofi Pasteur y los proveedores de huevos se basa en la vacunación de los criaderos de puesta, las barreras sanitarias y la realización de pruebas según se describe en la sección 3.2.S.2.3 Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico.

Los virus aviares extraños identificados como potencialmente presentes en los huevos embrionados utilizados para preparar el DS y el control de riesgo viral vigente en Sanofi Pasteur se resumen en la Tabla 2.



Tabla 2: Virus aviarios extraños potencialmente presentes en los huevos de gallina fertilizados de criaderos SPF o en los huevos embrionados provenientes de criaderos sanos y control implementado

Virus extraños	Familia	Ácido ribonucleico (ARN)/ácido desoxirribonucleico (ADN)	Con envoltura	Control para los huevos SPF (Ph. Eur. 5.2.2, edición actual)	Control para los huevos embrionados
Virus de la gripe aviar A	Orthomyxoviridae	-ARNmc*	Sí	Análisis para determinar ausencia	Análisis para determinar ausencia y eliminación mediante fraccionamiento e inactivación
Virus de la encefalomiелitis aviar	Picornaviridae	+ARNmc	no	Análisis para determinar ausencia	Vacunación
Virus de la anemia aviar	Circoviridae	ADNmc	no	Análisis para determinar ausencia	Gallinas con seroconversión
Virus del síndrome de caída de la postura	Adenoviridae	ADNbc†	no	Análisis para determinar ausencia	Vacunación
Adenovirus aviar tipo 8 (grupo 1)	Adenoviridae	ADNbc	no	Análisis para determinar ausencia	No zoonótico
Virus de la bronquitis infecciosa aviar	Coronaviridae	+ARNmc	Sí	Análisis para determinar ausencia	Vacunación y liberación eliminación fraccionamiento‡
Virus de la enfermedad de bursitis infecciosa§	Birnaviridae	ARNbc	no	Análisis para determinar ausencia	Vacunación
Virus de la laringotraqueítis infecciosa aviar	Herpesviridae	ADNbc	Sí	Análisis para determinar ausencia	Vacunación y liberación eliminación fraccionamiento‡
Virus de la leucosis aviar	Retroviridae	ARNmc	Sí	Análisis para determinar ausencia	Líneas de gallinas sin patógenos y eliminación mediante fraccionamiento‡
Virus de la nefritis aviar	Astroviridae	+ARNmc	no	Análisis para determinar ausencia	No se aplica a las gallinas ponedoras
Orthoreovirus aviar	Reoviridae	ARNbc	no	Análisis para determinar ausencia	No se aplica a las gallinas ponedoras
Virus de la reticuloendoteliosis aviar	Retroviridae	ARNmc	Sí	Análisis para determinar ausencia	No zoonótico y liberación mediante fraccionamiento‡
Virus de la enfermedad de Marek	Herpesviridae	ADNbc	Sí	Análisis para determinar ausencia	Vacunación y liberación eliminación fraccionamiento‡
Virus de la enfermedad de Newcastle	Paramyxoviridae	-ARNmc	Sí	Análisis para determinar ausencia	Vacunación y liberación eliminación fraccionamiento‡
Virus de la rinitis del pavo	Paramyxoviridae	-ARNmc	Sí	Análisis para determinar ausencia	Vacunación y liberación eliminación fraccionamiento‡

* mc: monocatenario



- † bc: bicatenario
- ‡ Eliminación mediante fraccionamiento: vea el apartado 4.3.
- § También conocida como enfermedad de Gumboro
- ** También conocida como SIGT o síndrome de la cabeza hinchada.



Considerando el nivel de control de los huevos embrionados, el único virus extraño que podría estar presente en los huevos embrionados de producción es el virus de la leucosis aviar (ALV). Los criaderos de puesta también se deben generar a partir de linajes de gallinas sin virus de la leucosis aviar (ALV) endógeno. La ausencia de ALV exógeno también se verifica desde 2015 en todos los criaderos, al principio, a la mitad y al final de la puesta de los huevos. Además, el proceso de inactivación utilizado para la vacuna antigripal también ha demostrado su capacidad para inactivar el ALV (vea la sección 4.3.2). El riesgo de una posible contaminación de los huevos de producción embrionados con ALV se considera bajo.

2.2.3 Cepas gripales

El virus de la gripe de la presiembra lo suministra un Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un laboratorio regulatorio esencial de la OMS o un laboratorio aprobado de cualquier otro modo, a Sanofi Pasteur para la creación del MSL. Este material no se declara como libre de virus extraños. La evaluación del riesgo viral relacionado con las cepas gripales recibidas se comenta con más detalle en la sección 4.

3 Agentes extraños no virales

3.1 Agentes extraños bacterianos

Muchos de los pasos del proceso de elaboración del DS, así como del DP, están incluidos en el control del recuento microbiano:

- La presencia de sulfato de neomicina en el inóculo viral (etapa 3).
- La clarificación de la cosecha por centrifugación y por filtración de 20 μm (etapa 7).
- La filtración de 0,45 μm entre la primera y la segunda ultracentrifugación isopícnica (etapa 11).
- La desintegración viral mediante octoxinol 9 seguida por un centrifugado (etapa 16).
- La filtración de 0,45 μm de las partículas virales fraccionadas (etapa 18).
- La inactivación con formaldehído (etapa 19).
- La filtración de 0,2 μm que da por resultado el DS (etapa 20).
- La filtración esterilizante de 0,22 μm de la mezcla en la etapa de producto final a granel (PFAG).
- La filtración esterilizante terminal en línea de 0,22 μm y el llenado aséptico en la etapa de producto llenado (FP).

El proceso utilizado para la vacuna antigripal ha demostrado su capacidad para eliminar la carga de contaminación bacteriana.



Además, los criaderos de puesta no deben contener las siguientes *Salmonellae*, según las directivas europeas vigentes (1999/29/CE, 2001/102/CE, 89/662/CE, 2004/41/CE y 91/496/CE):

- *Salmonella typhimurium*.
- *Salmonella enteritidis*.
- *Salmonella gallinarum pullorum*.
- *Salmonella virchow*.
- *Salmonella hadar*.
- *Salmonella infantis*.

En caso de detectar la presencia de salmonelas durante el período de producción, se podrían utilizar los huevos de los criaderos contaminados antes de la detección. No obstante, según las Directivas Europeas, las aves se sacrifican.

3.2 Micoplasmas

El estudio de validación de la inactivación de micoplasmas se llevó a cabo con dos especies distintas de micoplasmas: *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae*. Estas dos especies de micoplasmas suelen encontrarse en los criaderos de gallinas y corresponden a las dos especies de control positivo recomendadas para detectar micoplasmas cuando se utiliza material aviar durante la producción (método n.º 2.6.7 de la Ph. Eur., edición actual)

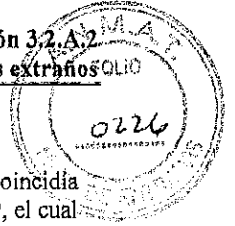
Los resultados del estudio de validación de la inactivación de micoplasmas se presentan en:

- Estudio de validación de la inactivación de *Mycoplasma gallisepticum* con octoxinol 9.
- Estudio de validación de la inactivación de *Mycoplasma gallisepticum* con formaldehído.
- Estudio de validación de la inactivación de *Mycoplasma synoviae* con octoxinol 9;
- Estudio de validación de la inactivación de *Mycoplasma synoviae* con formaldehído.


Los factores de reducción obtenidos en el título de *Mycoplasma gallisepticum* se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Factores de reducción del título de *Mycoplasma gallisepticum*

Tipo de cepa gripal	Cepa gripal A (concentración de formaldehído aplicada 5 ± 0,5 % [v/v])	Cepa gripal B (concentración de formaldehído aplicada 2,5 ± 0,25 % [v/v])
Factor de reducción más bajo debido a la acción del octoxinol 9	≥4,75 log	≥4,75 log
Factor de reducción más bajo debido a la acción del formaldehído*	0,24 log	Sin reducción



- * El material de inicio utilizado para evaluar el efecto del formaldehído sobre los micoplasmas no coincidía exactamente con la matriz intermedia del proceso en el paso 18, dado que no contenía octoxinol 9, el cual se considera que altera la concentración del agregado de los micoplasmas para evaluar la acción del formol solo (las condiciones más desfavorables).


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

